

Szájüregi és garat kiindulású laphámkarcinómák szövettani leletezése – prognosztikus és prediktív faktorok

SLEZÁK ANDRÁS, TÓTH ERIKA

Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Slezák András, Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.,
e-mail: slezak.andras@oncol.hu, tel.: 06-70-4094192

Közlésre érkezett:

2025. április 25.

Elfogadva:

2025. június 20.

A fej-nyaki régió nyálkahártya-borítással bíró felszíneinek rosszindulatú daganatos elváltozásai között legmagasabb arányban a laphámkarcinóma fordul elő. A diagnózis legtöbbször a primer tumorból vett szövetrészletből, egyes esetekben pedig az érintett nyirokregióban elhelyezkedő patológiás nyirokcsomóból származó mintából történik. Műtéti beavatkozás esetén az adjuváns kezelés szükségességét, illetve annak típusát jelentős mértékben a kórszövettani leletben foglalt paraméterek határozzák meg. Cikkünkben a szájüregi, valamint a garat kiindulású laphámkarcinómák kórszövettani leletének nemzetközi irányelveknek megfelelő tartalmi igényét, a morfológiai paramétereket, prognosztikus és prediktív faktorokat foglaljuk össze. *Magy Onkol* 69:97–103, 2025

Kulcsszavak: laphámkarcinóma, szájüreg, garat, patológiai lelet

Squamous cell carcinoma is the most prevalent tumor type among the malignancies of the mucosal lined surfaces in the head and neck region. Most frequently the diagnosis is based on the tissue taken from the primary tumor and in some cases an involved lymph node serves as a source of samples. The pathology report plays a crucial role in the decision making which is guided by the different factors included in the report. In this article we aimed to summarize the prognostic and predictive factors regarding squamous cell carcinoma of oral and pharyngeal origin while taking into account the international standards.

*Slezák A, Tóth E. Histological diagnosis of squamous cell carcinomas of oral cavity and pharynx origin – prognostic and predictive factors. *Magy Onkol* 69:97–103, 2025*

Keywords: *squamous cell carcinoma, oral cavity, pharynx, histology report*

BEVEZETÉS

A fej-nyaki régió nyálkahártyával borított felszíneinek rosszindulatú daganatos elváltozásai között legnagyobb arányban a laphámkarcinóma szerepel [1], a betegek sikeres terápiájában az alapos fizikális és képalkotó vizsgálatok mellett a lehető legpontosabb és legtöbb információval szolgáló patológiai lelet bír kiemelt fontossággal. A primer daganatból származó szövettani minta értékelése során alapvető fontosságú a tumorszövet lokalizációjának, illetve kiterjedésének és az érintett régió sajátosságainak az ismerete.

A biopsziás minták vizsgálata során a laphámkarcinóma diagnózison felül az egyes régiókra jellemző, a kezelési tervet gyakran befolyásoló további paraméterek (p16-, PD-L1-expresszió) meghatározása válhat szükségessé, a műtéti minták leletezésekor pedig az utókezelést meghatározó morfológiai paraméterek kiemelt fontosságúak. A szövettani feldolgozás sikerének az alapja a minták megfelelő fixálása, ami ideális esetben kis biopsziáknál 12–24 óra, reszekciós specimenek esetén pedig 24–48 óra a mintavétel vagy műtét időpontjától számítva. A mintavétel után a szövetrészeket a lehető leghamarabb el kell juttatni a patológiai laboratóriumba. A megfelelő minőségű minta, az optimális preanalitikai feltételek biztosítása a mintavető és a patológiai osztály közös felelőssége.

Jelen összefoglalónkban a College of American Pathologists [2], a Royal College of Pathologists [3], valamint az International Collaboration on Cancer Reporting [4] irányelveit felhasználva, azokkal összhangban álló, tartalmi követelményeknek megfelelő patológiai lelet alkotóelemeit vesszük sorra előbb a biopsziás mintákra, majd a műtéti anyagokra vonatkozóan.

BIOPSZIÁS MINTÁK

A szövettani diagnózis felállítása érdekében leggyakrabban a primer tumorból vett szövetrészlet érkezik vizsgálatra, ami származhat próbakimetszésből, illetve nehezebben hozzáférhető, mélyebben elhelyezkedő, a felszíni hámmal egyértelmű összefüggést nem mutató eltérésekből pedig gyakran hengerbiopszia által nyert tumorszövetből. Egyes esetekben az érintett nyirokrégióban elhelyezkedő patológiás nyirokcsomóból történik a diagnózis, ilyenkor vékonytű-aspirációs citológia által nyert sejtjes elemek vagy hengerbiopszia során nyert szövetrészlet kerül vizsgálatra. A citológiai vizsgálat a primer folyamat vagy metasztázis igazolására megfelelő lehet, de a további terápiás terv felállításában korlátozott értékkel bír. Ugyanakkor korábban szövettani vizsgálattal igazolt betegség nyomon követésére hasznos vizsgálati módszer, amennyiben további prediktív immunhisztokémiai vizsgálatokra nincs szükség. A hengerbiopsziás mintavétel pontosabb diagnózist tesz lehetővé, részletes immunhisztokémiai vizsgálatokra alkalmasabb, a terápia tervezése szempontjából lényeges információkkal szolgálhat, ezért lehetőség szerint ez a választandó eljárás a tumoros folyamat igazolására [5].

A biopsziás minták értékelése során elengedhetetlen a tumor pontos lokalizációjának és a folyamat által érintett

anatómiai struktúráknak az ismerete, mivel egyes régiókban a laphámkarcinóma diagnózison felül további paraméterek meghatározására is szükség lehet, illetve a diagnózist befolyásolja a daganat kiindulásának helye. A pontos lokalizáció és kiterjedés vizsgálatkérő lapon való feltüntetése a kezelőorvos feladata, hiányos adatok esetében a fizikális vizsgálat leírása vagy a képalkotó vizsgálatok eredménye nyújthat segítséget.

Szájüregi tumorok

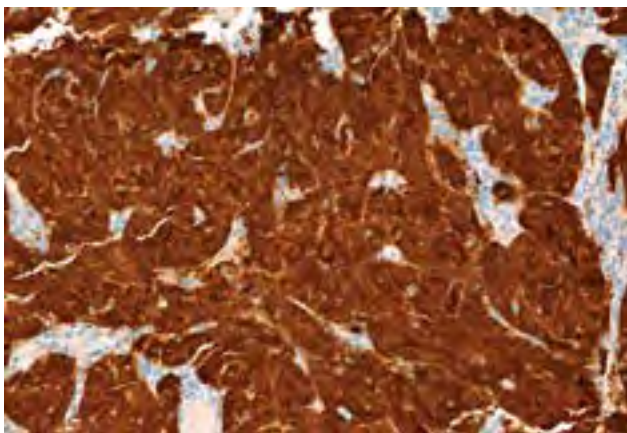
Szájüregi laphámkarcinómák esetében a daganat a szájüreget alkotó régiókból indul ki, ide tartozik az ajkak belső felszíne, a fogíny, a szájfenék, a pofanyálkahártya, a retromoláris trigonum, a kemény szájpad, valamint a nyelv oldalsó szélei, alsó felszíne és a nyelv háti felszínének elülső kétharmada. Az ezen területekről kiinduló lokalizált laphámkarcinómák kezelése elsősorban műtéti, így a szövettani diagnózison túl további faktorok meghatározása a primer folyamat igazolásakor nem szükséges. Nagy kiterjedésű daganat esetén neoadjuváns kezelés indokolt lehet, aminek jelenleg már az immunterápiák is részét képezik [6]. Ilyenkor már a primer biopsziából a PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálatára lehet szükség.

Garattumorok

A garat kiindulású laphámkarcinómák esetében az áttekintést alrégiók szerint érdemes végezni.

Az orrgarati laphámkarcinómák vonatkozásában az Epstein-Barr-vírus (EBV) tumorsejtekben való jelenléte vagy hiánya kiemelt fontosságú, ezért a tumorszövetből EBV kimutatása minden irányelvnek részét képezi. A mindennapi rutinban *in situ* hibridizáció vagy immunhisztokémiai vizsgálat áll rendelkezésre. Az előbbi vizsgálati módszer szenzitívebb [7], így a nemzetközi ajánlások lehetőség szerint elsősorban *in situ* hibridizációt ajánlanak. Orrgarati tumorokban a humán papillómavírus (HPV) igen alacsony arányban fordul elő, esetleges jelenléte pedig a kezelési tervet nem módosítja, így rutinszerű kimutatása nem szerepel az ajánlásokban.

A szájgarati laphámrákok stádiumbesorolását, kezelési tervét és prognózisát az előbbi régióval ellentétben alapvetően meghatározza a tumor HPV-státusza. Ezen régióból, tehát a nyelvgyök, lágy szájpad, uvula, vallekula, garatívek és a garatfal, valamint a garatmandulákból kiinduló tumorok szövettani leletének elengedhetetlen része a HPV-asszociáció meglétének vagy hiányának feltüntetése. HPV-asszociáció kimutatására a p16-immunhisztokémiai reakció (1. ábra) széles körben elfogadott, könnyen elérhető és költségkímélő vizsgálati módszer. A p16-immunhisztokémiai vizsgálat értékelésére két-, illetve háromosztatú besorolást alkalmaznak. Kétosztatú értékelésnél a 70%-nál kifejezettebb, közepesen intenzív vagy intenzív nukleáris és citoplazmatikus pozitivitás esetén p16-pozitív, ez alatt p16-negatív a daganat. Háromosztatú értékelésnél az 50–70% közötti expressziót bizonytalan kategóriába soroljuk, ilyenkor második vizsgálati módszer alkalmazása, HPV *in situ* hibridizáció vagy polimeráz-láncreakció (PCR) alapú vizsgálat javasolt, az 50% alatti



1. ÁBRA. Szájgarati laphámkarinómán végzett p16-immunhisztokémiai reakció pozitív, ha a tumorsejtek legalább 70%-os arányban mutatnak közepesen intenzív vagy intenzív citoplazmatikus és magi jelölődést. A pozitív immunhisztokémiai reakció HPV-asszociációra utal (intézetünk anyagából)

expressziót negatívnak tekintjük. A jelenlegi irányelvek már a háromszatú értékelést javasolják. Az esetleges preanalitikai nehézségek miatt szájgaratrégióban p16-negatív esetekben is, főleg, ha fiatal, nem dohányzó betegről van szó, javasolt HPV-tipizálást végezni. Amennyiben a vizsgálatot végző intézményben a p16 immunhisztokémiai vizsgálata nem elérhető, vagy kérdéses eredményt mutat, és további vizsgáló eljárások nem állnak rendelkezésre, a mintát konzultáció céljából a megfelelő intézménybe tovább kell küldeni. Kiemelendő, hogy a p16-vizsgálatnak, illetve a HPV-státusznak stádiumot befolyásoló szerepe, illetve prognosztikai vonzata egyelőre csak a szájgaratban van a fej-nyaki régió belül [8].

Az algarati laphámkarinómák között sem az EBV-nek, sem a HPV-nek nincs jelentős kóroki szerepe vagy terápiás vonzata, így a szövettani mintán kimutatásuk rutinszerűen nem szükséges.

Összességében a fej-nyaki régióban a szövettani grade alacsony korrelációt mutat a prognózissal, azonban mint általános morfológiai jellemző megadható a szájüregi, a nem HPV-asszociált szájgarati, valamint az algarati tumorok esetén. Az elszarusodás mértéke, a sejttípus foka, valamint az osztódó alakok száma alapján jól, közepesen és rosszul differenciált kategória határozható meg. A HPV-asszociált szájgarati tumoroknál nem alkalmazunk grade-et, az orrgarati laphámkarinómákat pedig elszarusodó és el nem szarusodó, illetve EBV-asszociált és nem EBV-asszociált csoportba soroljuk, grade ezen régióban sem használatos.

A biopsziák vonatkozásában mindenképp ki kell térnünk a klinikailag ismeretlen kiindulású, nyaki nyirokcsomóáttét formájában jelentkező folyamatokra, mely esetekben szintén hengerbiopsziás mintavétel szükséges a primer lokalizáció felderítésére. Ezekben az esetekben, amikor ismeretlen kiindulású metasztatikus laphámkarinóma igazolódik, elsőként

mindig p16-immunhisztokémiai vizsgálat javasolt. A szövethengeren végzett immunhisztokémiai reakció pozitivitása esetén a primer tumor elsősorban a szájgarati régióban keresendő, negatív p16-reakció esetén következő lépésként EBV-asszociáció vizsgálata javasolható orrgarati kiindulás igazolására. Fontos, hogy a klasszikus laphámmarkerek (CK5, p63, p40) ezekből a régiókból (orr- és szájgarat) kiinduló laphámrákokban negatívak lehetnek, aberráns fehérjeexpresszió jelenhet meg (SOX10, CK8-18, S100, CK7), illetve gyakran csak fokális pancitokeratin-pozitivitás észlelhető, ami téves diagnózishoz vezethet főleg kis biopsziás mintákon. Ugyanakkor ezekben az esetekben is az erős p16-expresszió vagy az EBV-pozitivitás egyértelműen alátámasztja a HPV- vagy EBV-asszociált laphámkarinóma diagnózist.

Biopsziás minták szövettani leletének tartalmi követelménye a műtéti mintákétól annyiban tér el, hogy a minta mérete miatt általában csak a szövettani diagnózis és a grade adható meg. Amennyiben a biopsziás mintában érinvázió vagy perineurális terjedés megfigyelhető, azt jelezni kell a leletben.

MŰTÉTI MINTÁK

Szájüregi tumorok

A szájüregi tumorok műtéti mintáinak szövettani értékeléséhez, a daganat sebési felszínekhez való viszonyának megítéléséhez a beavatkozást végző sebész általi lehető legpontosabb orientáció elengedhetetlen. Az orientáció leg egyszerűbb módja a fonaljelölés, bonyolultabb esetekben, illetve a formalinfixálás torzító hatása miatt, ezt követően a minta feldolgozásakor a preparátum makroszkópos indításakor a patológus és a sebész személyes konzultációja is szükségessé válhat.

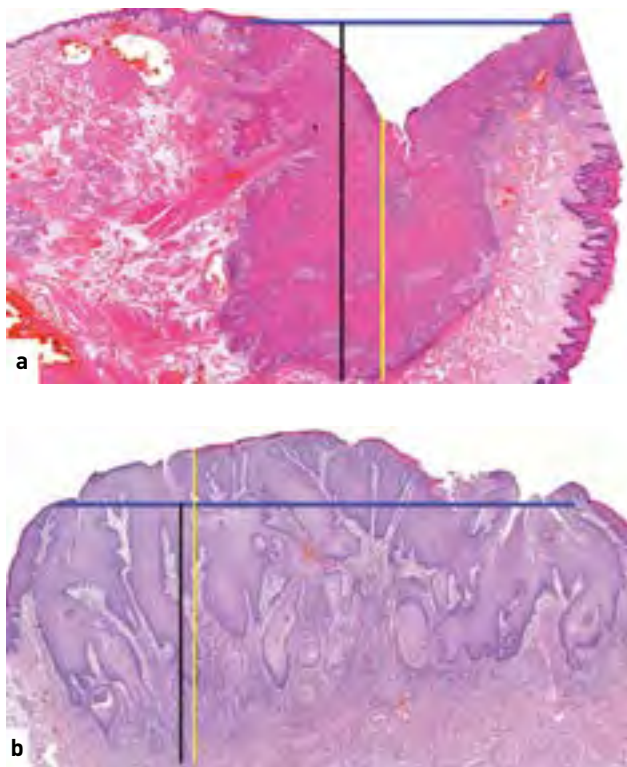
A sebési szélektől való távolság meghatározásának alapfeltétele a minta megfelelő orientációja, ami alapján az egyes felszíneket eltérő színű szöveti festékekkel jelölhetjük, ezzel megkönnyítve a szövettani vizsgálatot. A műtéti mintáról érdemes rajzot készíteni, ezt végezheti az operáló sebész, vagy megfelelően orientált minta esetében a patológus is. A minta felvágása előtt festetlen és befestett állapotban is érdemes fotót készíteni a még intakt anyagról, majd a felvágást követő metszésekkel is ajánlott lerajzolni és lefotózni, illetve rögzíteni kell a készült szeletek vastagságát. Ez a tumor legnagyobb átmérőjének számításában nyújt segítséget.

A makroszkópos indítás során az alábbi kimetszések szükségesek:

- a daganat átmérőjétől függően minimum 1 blokk/10 mm, különös tekintettel a daganat legnagyobb mélységét reprezentáló kimetszésre. 10 mm-nél kisebb tumorgóc esetén a tumor által érintett terület teljes feldolgozása javasolt.
- a nyálkahártyai és mély reszekciós szél reprezentáló blokkok
- kimetszés a tumorszéli és távoli nyálkahártyából
- 1 tumoros blokk molekuláris patológiai vizsgálatokra, ami lehetséges szerint nem makroblokk, illetve nem dekalcinált szövet

A daganat stádiumba sorolásakor a patológiai T stádiumot alapvetően a daganat legnagyobb átmérője és az invázió mélysége határozza meg. A tumor legnagyobb átmérője centiméterben kifejezve, a metszeten mért legnagyobb átmérővel vagy a tumoros szeletek összefektetésével, a tumoros szeletek vastagságának összeadásával adható meg. A daganat átmérője mellett a patológiai T stádiumot befolyásoló paraméter az invázió mélysége (depth of invasion, DOI). Fontos, hogy az invázió mélysége (DOI) nem azonos a tumor vastagságával. Az invázió mélységét az invazív tumor széli részeinek megfelelően a már ép, egymással szemkölti hámfelszíneket összekötő egyenest alapul véve, a tumor legmélyebb pontjának ezen egyenestől való, milliméterben kifejezett távolsága adja meg. Előemelkedő vagy polipoid növekedést mutató daganatoknál a DOI jelentősen eltérhet a tumorvastagságtól, ilyenkor annál lényegesen kisebb értéket mutathat, fordított módon krátterszerűen bemélyedő tumoroknál a DOI értéke meghaladhatja a tumor tényleges vastagságát [2. ábra].

A vizsgálandó klasszikus patomorfológiai jegyek közé tartozik még a perineurális invázió, a nyirokér- és vérér-



2. ÁBRA. Szájüregi laphámkarinómák esetén az invázió mélységének (depth of invasion, DOI) meghatározásához a tumor legmélyebb pontjának a széli ép felszíni hám bazálmembránját összekötő egyenestől (kék vonal) való távolságát kell lemérni (fekete vonal). Kifekélyesedő, bemélyedő tumorok esetében az invázió mélysége jóval meghaladhatja a tumor tényleges vastagságát (sárga vonal) (a), míg előemelkedő, illetve polipoid növekedést mutató tumorok esetében annál kisebb lehet (b) (intézetünk anyagából)

terjedés, melyek megléte vagy hiánya döntő lehet a további terápiás lépések megválasztásakor, mivel kedvezőtlenebb prognózissal jár. Itt jegyezzük meg, hogy a korai stádiumúnak számító (patológiai T1-T2 és N0) laphámkarinómák esetében az adjuváns kezelés szükségességét ezek a paraméterek befolyásolják, így ezekben az esetekben a teljes tumorszövet patológiai feldolgozása és részletes vizsgálata, szükség esetén immunhisztokémiai reakciók alkalmazása javasolt [9]. Fontos, hogy a valódi vaszkuláris terjedést elkülönítsük a retrakciós műterméktől. Valódi érinvázióknak csak az endotéllel bélelt ürökbe terjedést tekintjük. Az érintett ideg méretétől és a daganatos infiltrátumon belüli helyétől függetlenül minden perineurális/intraneurális terjedést jelezni kell a leletben.

A jelenlegi irányelvek szerint nem kötelezően megadandó prognosztikus faktor az invázió legsúlyosabb mintázata (worst pattern of invasion, WPOI), melyet a tumor invazív frontján vizsgálunk. A mintázat alapján 5 kategóriába történhet a besorolás; WPOI-1: jól körülírt, folytonos jellegű invazív front, WPOI-2: trabekuláris, mélyebbre nyúló tumorszövet, WPOI-3: több mint 15 sejtből álló invazív sejtfészek, WPOI-4: kevesebb mint 15 sejtből álló invazív sejtfészek, WPOI-5: a tumorfronttól több mint 1 mm-re elhelyezkedő, normális szövet által elválasztott bármely méretű szatellita góc vagy perineurális és/vagy limfovaszkuláris terjedés jelenléte.

A WPOI mellett, azzal részben összefüggést mutató, az egyéb szervekben már régóta vizsgált tumorbudding jelenleg kutatások tárgyát képezi, egyelőre a fej-nyaki lokalizációban még nem validált [10].

A sebészi szélektől való távolság megadásakor a sebész által megadott orientációs irányokat, illetve az ezek alapján meghatározott anatómiai struktúrákat kell követni, a mért távolságot mm-ben kell megadni. A nyálkahártyai és mély sebészi széleket külön-külön meg kell adni. Szájüregi lokalizációban alapvetően 3 kategória különíthető el, ezek alapján ép vagy negatív, közeli és pozitív vagy érintett sebészi szélek határozhatók meg. Bár tradicionálisan negatív sebészi szélnek a több mint 5 mm-es, közeli szélnek az 1 és 5 mm közötti távolság, pozitív vagy érintett szélnek pedig az 1 mm-nél kisebb sebészi szél tekintik [11], kiemelendő, hogy egyértelmű nemzetközi konszenzus ezen határértékekről jelenleg sincs [12], a leletben törekednünk kell a minél pontosabb érték megadására.

A nyálkahártyai széleken high-grade diszplázia/*in situ* karinóma jelenlétét szintén le kell írni, mivel jelentősen növeli a kiújulás kockázatát. A szájüregi hámdiszpláziák besorolása háromosztatú skálán történik, enyhe, közepes és súlyos fokú kategóriák határozhatók meg. Fontos megjegyezni, hogy a legújabb, jelenlegi WHO-besorolás alapján már a citológiai jellegzetességek súlyossága bír döntő szereppel, nem pedig a hám érintett rétegei, így akár súlyos fokú citológiai atípiát mutató bazális-szuprabazális sejtréteg is súlyos fokú hámdiszpláziát jelenthet, nem szükséges a hám teljes vastagságának érintettsége [13].

A fej-nyaki laphámkarinómák legfontosabb prognosztikus jellemzője a nyirokcsomóstátusz. A műtétet végző sebész-

1. TÁBLÁZAT. A szájüreg és a garat laphámkarinómáinak patológiai T stádiumai, összefoglaló táblázat (AJCC Cancer Staging Manual, 8. kiadás és 9. verzió)

pT	Szájüreg	Szájgarat	Algarat	Orrgarat
Tis	<i>in situ</i> karinóma	<i>in situ</i> karinóma*	<i>in situ</i> karinóma	<i>in situ</i> karinóma
T1	≤2 cm és DOI ≤5 mm	≤2 cm	≤2 cm vagy kevesebb mint egy alrégió érintett	orrgaratra lokalizált vagy szájgaratra/orrüregbe terjed parafaringeális érintettség nélkül
T2	≤2 cm és DOI >5 mm és <10 mm vagy >2 cm és ≤4 cm és DOI ≤10 mm	>2 cm és ≤4 cm	>2 cm és ≤4 cm vagy több mint egy alrégió vagy környező régió érintett gégefíxiáció nélkül	parafaringeális terjedés, prevertebrális vagy pterigoideusz izom érintettsége
T3	≤4 cm és DOI >10 mm vagy >4 cm és DOI ≤10 mm	>4 cm vagy epiglottisz lingvális felszínére terjed	>4 cm vagy gégefíxiáció vagy a nyelvcső nyálkahártyájára terjed	koponyaalapra, paranazális szinuszokba, nyaki csigolyákba terjedés
T4a	>4 cm és DOI >10 mm vagy áttöri a csont kéregállományát, vagy arcbőrre terjed	bármely méret, ha környező szervekre (gége, mély nyelvmok, kemény szájpad, mandibula) terjed	bármely méret esetén, ha a nyelvcső izomzatára, gégeporcba, nyelvcsontba, pajzsmirigybe terjed	T4: intrakraniális terjedés, agyidegek érintettsége, algaratra, orbitába terjedés
T4b	masztikátortér, koponya-alap, processus pterygoideus, karotis érintettsége	kiterjedt folyamat, proc. pterygoideus lemeze, orrgarat, koponya-alap, karotis érintettsége	prevertebrális fascia, karotis érintettsége, mediasztinális terjedés	T4a és T4b kategóriák nincsenek külön meghatározva

*HPV-asszociált szájgarati laphámkarinóma esetén nincs *in situ* kategória

Nyaki nyirokcsomóáttétet adó ismeretlen kiindulású laphámkarinómák esetén pT0 stádiumú szájgarati, illetve orrgarati folyamatként értelmezendő, ha az áttéti karinóma HPV- vagy EBV-asszociációja igazolódik

nek a nyaki nyirokcsomó-régióknak megfelelően jelölve kell a nyirokcsomókat a patológiai laboratóriumba juttatni, illetve az indítás és a szövettani leletezés során is ezt figyelembe véve, nyirokcsomó-régióként kell megadni a metasztatikus nyirokcsomók számát az összes vizsgált nyirokcsomó számához viszonyítva. Ez elengedhetetlen a preoperatív képalkotó vizsgálatokkal történő összevetéshez és az adjuváns kezelés minél pontosabb tervezéséhez. A leletnek tehát tartalmaznia kell nyirokcsomó-régióként a vizsgált összes, valamint az áttétes nyirokcsomók számát, a legnagyobb áttét méretét, valamint az extranodális terjedés (ENE) jelenlétét vagy hiányát. Extranodális terjedés akkor áll fenn, ha az áttétes góc áttöri a nyirokcsomó tokját, annak kontúrját egyértelműen meghaladja. Ezen patológiai jellegzetesség megléte vagy hiánya alapvetően befolyásolja a további kezelést, önmagában kemoterápia szükségességét vonhatja maga után, így vizsgálata kiemelt fontosságú [14]. A patológiai indítás során a makroszkóposan is tokáttörést mutató területből érdemes kimetszéseket végezni, egyértelmű tokáttörést nem mutató, azonban 3 cm-nél nagyobb áttétek esetében ajánlott a nyirokcsomó teljes széli részét feldolgozni az extranodális terjedés biztos kizárására [15].

Garattumokok

Orrgarati tumoroknál az anatómiai viszonyok miatt műtét nem jön szóba, nyirokcsomó-eltávolítás esetén pedig a leletnek a szájüregi tumoroknál részletezett elemeket kell tartalmaznia. Amennyiben EBV-státusz-meghatározás korábban

nem történt, úgy a nyirokcsomóáttétet prognosztikus céllal érdemes elvégezni.

Szájgarati tumorok esetében a patológiai T stádiumot HPV-státusztól függetlenül kizárólag a tumor legnagyobb átmérője, valamint kiterjedése határozza meg, ezen régióban az invázió mélységét (DOI) nem kell megadni. A leletnek szintén ki kell térnie a perineurális, limfovaszkuláris vagy vaszkuláris terjedésre, valamint a sebészi szélektől való távolságra. A nyirokcsomó státusszal kapcsolatban a nem HPV-asszociált tumoroknál a korábbiakban foglaltak érvényesek, míg HPV-asszociált folyamatban mindössze az áttétes nyirokcsomók száma fontos a stádiumbesorolás szempontjából.

Az algarati tumorok esetében, mint azt már korábban említettük, sem az EBV-nek, sem a HPV-nek nincs szerepe. A patológiai T stádium meghatározásában a tumor mérete és kiterjedése számít, így elengedhetetlen a régió anatómiájának pontos ismerete, komplikáltabb vagy kiterjedtebb folyamatoknál pedig a preoperatív képalkotó vizsgálatok leleteinek rendelkezésre bocsátása. A klasszikus patomorfológiai jegyeken túl egyéb különös prognosztikus faktort nem kell tartalmaznia a leletnek, azonban a sebészi szélek itt is alaposan vizsgálandók, gégét vagy gégerészletet tartalmazó mintán a gégére való terjedés vizsgálata bír kiemelt fontossággal. A nyirokcsomókat tekintve a szájüregi résznél megfogalmazott módon kell eljárni.

A szájüreg, valamint az ajak laphámkarinómáinak patológiai T kategóriáit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

PREDIKTÍV IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT

A fej-nyaki régió laphámkarinómáinak kezelésében nagy jelentőséggel bírnak az immunellenőrzőpont-gátló terápiák, melyek prediktív markere a legtöbb terápiás vonalban a PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálata. A nemzetközi irányelvek alapján validált gyári antitestek alkalmazása javasolt [16]. A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálata akkor tekinthető megfelelőnek, ha a minta legalább 100 tumorsejtet tartalmaz és az azonos lemezen elhelyezett, általában tonzillából származó kontrollszövet optimális festődést mutat. Leggyakrabban alkalmazott validált teszt a DAKO 22C3 PharmDx, illetve a Ventana SP263 CDx teszt. Ezek a tesztek megbízható korrelációt mutatnak a klinikai vizsgálatokban alkalmazott egyéb antitestekkel, így alternatívan használhatók. Fej-nyaki tumorokban a tumorsejtek membránján körkörös vagy részleges lineáris, illetve a gyulladásos sejtek citoplazmájában látható granuláris festődést vizsgáljuk [3. ábra]. Az összes



3. ÁBRA. Szájüregi laphámkarinómán végzett PD-L1-immunhisztokémiai reakció. (Bal oldalon hematoxinil-eozin festés, jobb oldalon PD-L1-immunhisztokémiai reakció ugyanazon tumoros területből, 10× nagyítás, intézetünk anyagából)

tumorsejten belül a pozitívan festődő tumorsejtek arányát adjuk meg a tumor proportion score értékkel (TPS), illetve a pozitívan festődő tumorsejtek és gyulladásos sejtek összegének és a tumorsejtek számának hányadosa szorozva százal adja a kombinált pozitív score (CPS) értéket. Terápiás vonalaktól és az immunellenőrzőpont-gátló terápia típusától függ, hogy a TPS- vagy CPS-érték alapján történik a kezelés. Ez az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján változhat, így a patológiai leletben érdemes mindig mindkét paramétert megadni.

MEGBESZÉLÉS

A fej-nyaki laphámkarinóma diagnózisa az esetek többségében nem jelent diagnosztikus nehézséget a patológusok számára. Ugyanakkor a korrekt szövettani leletek elkészítése reszekciós minták esetén rendkívül munkaigényes, nagy precizitást igénylő folyamat. A sebész és patológus szoros együttműködésére van szükség a minták megfelelő orientálásához. Az indítás során alapvető, hogy a szükséges prognosztikai és prediktív markerek pontos értékeléséhez szükséges módon történjenek a kimetszések, a szövettani

leletnek pedig tartalmaznia kell az aktuális irányelveknek megfelelő paramétereket. Ezek legegyszerűbben akkor teljesülnek, ha standardizált prognosztikai patológiai leletek készülnek. A régióra vonatkozó nemzetközi irányelveknek megfelelő standardizált leletformátum a 2. és 3. táblázatban található meg.

2. TÁBLÁZAT. Prognosztikai patológiai lelet ajánlott elemei, szájüregi laphámkarinóma

Beavatkozás típusa:
Tumor lokalizációja:
Oldaliság:
Tumorméret:
– legnagyobb átmérő (cm):
– invázió mélysége – DOI (mm):
Tumor kiterjedése (érintett egyéb struktúrák):
Hisztológiai típus:
Hisztológiai grade:
Nyirokér-invázió:
Vérérinvázió:
Perineurális invázió:
Invázió legsúlyosabb mintázata (WPOI): (nem kötelező elem, de ajánlott megadni)
Sebészi szélek:
High-grade diszplázia/ <i>in situ</i> karcinóma: (ha jelen van, sebészi széltől való távolsága is megadandó)
Nyirokcsomóstátusz régióként felsorolva: (áttétes/vizsgált nyirokcsomók száma)
– legnagyobb áttét mérete (cm):
– extranodális terjedés (ENE):
pTNM

3. TÁBLÁZAT. Prognosztikai patológiai lelet ajánlott elemei, száj- és algarati laphámkarinóma

Beavatkozás típusa:
Tumor lokalizációja:
Oldaliság:
Tumorméret, legnagyobb átmérő (cm):
Tumor kiterjedése (érintett alrégiók és egyéb struktúrák):
Hisztológiai típus:
Hisztológiai grade: (HPV-asszociált tumorokat nem kell gradálni)
Nyirokér-invázió:
Vérérinvázió:
Perineurális invázió:
Sebészi szélek:
High-grade diszplázia/ <i>in situ</i> karcinóma: (ha jelen van, sebészi széltől való távolsága is megadandó):
Nyirokcsomóstátusz régióként felsorolva: (áttétes/vizsgált nyirokcsomók száma)
– legnagyobb áttét mérete (cm):
– extranodális terjedés (ENE): (HPV-asszociált tumor esetén nem kell megadni, a stádiumbesorolást ilyenkor nem befolyásolja)
pTNM

IRODALOM

1. Vigneswaran N, Williams MD: Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26:123-141, 2014
2. College of American Pathologists: Cancer protocols and guidelines. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
3. The Royal College of Pathologists: Cancer datasets and tissue pathways. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
4. International Collaboration on Cancer Reporting: Datasets. <https://www.iccr-cancer.org/datasets/dataset-index/>
5. Nova E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M: Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck* 34:1497-1503, 2012
6. Vishwani A, Varghese BT, Thomas S, et al: Neoadjuvant immunotherapy in advanced oral cancer: Emerging treatment paradigms. *Oral Oncol Rep* 12:100683, 2024
7. Gulley ML: Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 3:1-10, 2001
8. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA: Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 142:559-597, 2018
9. Alves AP, Paula DS, Lima LV, et al: Is immunohistochemistry more sensitive than hematoxylin-eosin staining for identifying perineural or lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 27:e238-247, 2022
10. Kale AD, Angadi PV: Tumor budding is a potential histopathological marker in the prognosis of oral squamous cell carcinoma: Current status and future prospects. *J Oral Maxillofac Pathol* 23:318-323, 2019
11. Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, et al: Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2603-2609, 2013
12. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, et al: A proposal to redefine close surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143:555-560, 2017
13. WHO classification of tumours, Head and neck tumours, 5th edition, Chapter 5: Oral epithelial dysplasia, International Agency for Research on Cancer. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/52/106>
14. Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, et al: Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. *Eur J Cancer* 42:1863-1868, 2006
15. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, et al: Extent of pathologic extracapsular extension and outcomes in patients with nonoropharyngeal head and neck cancer treated with initial surgical resection. *Cancer* 120:1499-1506, 2014
16. Krigsfeld GS, Prince EA, Pratt J, et al: Analysis of real-world PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 pharmDx assay utilisation, turnaround times and analytical concordance across multiple tumour types. *J Clin Pathol* 73:656-664, 2020